

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/565		9360-4C		
9/70	3 4 1	9165-4C		
	3 4 3	9165-4C		

請求項の数3(全 8 頁)

(21)出願番号	特願昭63-78309	(71)出願人	999999999 チバーガイギー アクチェンゲゼルシャフト スイス国, 4002 バーゼル, クリベックシュトラーセ 141
(22)出願日	昭和63年(1988)4月1日	(72)発明者	ベーター ファンクハウザー スイス国, 4107 エティンゲン, ハウプトシュトラーセ 65
(65)公開番号	特開昭63-258817	(72)発明者	ロッテ シェンケル スイス国, 4051 バーゼル, ナデルベルク 29
(43)公開日	昭和63年(1988)10月26日	(74)代理人	弁理士 青木 朗 (外3名)
(31)優先権主張番号	1 2 5 9 / 8 7 - 1		
(32)優先日	1987年4月2日		
(33)優先権主張国	スイス (CH)		
		審査官	佐伯 とも子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性成分の組合せのための経皮的治療システム

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 活性成分配合物の構成成分に対して不浸透性である密閉外層、

(2) 活性成分配合物の必須構成成分を含むレザバー、及び場合によっては調節膜、

(3) 接着層及び

(4) 前記接着層上の剥離保護層から成る、

エストロゲン及びゲスターゲンの組合せられた経皮的投与のための治療システムであって、

17β-エストラジオール及びノルエチステロン-17-アセテート、並びに経皮の吸収性を高める物質としてC₂-C₄アルカノールを含むことを特徴とする治療システム。

【請求項2】 前記治療システムが経皮の吸収性を高める物質としてエタノールを含むことを特徴とする請求項1

2

記載の治療システム。

【請求項3】 エストロゲン及びゲスターゲンの組合せられた経皮的投与のための請求項1記載の治療システムの調製方法であって、前記治療システムの構成成分が剥離保護層(4)に連続して適用され、そして場合によってはお互いに接着されていることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、エストロゲン及びゲスターゲンを組合せた経皮的な投与のための治療システム、このシステムの調製方法及び更年期症候群の治療のために経皮的治療システムへのエストロゲン及びゲスターゲンの使用に関する。

【従来の技術】

更年期症候群は、いわゆるエストロゲン欠乏により引き起こされる。月経閉止後生じるすべての撤退を含む。長

い間、知られて来たエストロゲン補充は、予防的且つ治療的に重要である。顔面潮紅、睡眠障害及び不快さに対する有効な効果が得られる。重要な動因は、オステオポローシスによる骨折、及び冠状疾患及び脳血管疾患に起因する病的状態及び死ぬべき運命の低下である；これに関して、P.J.Keller, Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 75, 12号(1986), 328ページを参照のこと。

エストロゲン、たとえば 17β -エストラジオールが経口投与される場合、それらの吸収性は、経口投与後のそれらの低い水溶性のために不十分である。肝臓による 17β -エストラジオールの急速な代謝が、好ましくない副作用、中でも吐気、血栓塞栓症、等の頻繁な存在をもたらす高い投与量を必要とする；これに関しては、Pharm. Chemic, E. Schröderなど、G.Thieme, Stuttgart 1982, 571ページを参照のこと。

ゲスターゲンと組合されていないエストロゲンによる長期の処置においては、腫瘍の危険性を高める、子宮内膜の肥厚化が、さらに生じるかも知れない。

アメリカ合衆国における多くの研究は、混合されたエストロゲン、エストラジオール又はエストラジオールバレレートによる処理の後、3.3~6倍高い子宮内膜の癌腫の発生率を予測した。高められたエストロゲンレベルと乳癌の発生率とのつながりも、またたぶん考えられる。

そのような危険性、特に子宮内膜癌及び乳癌並びにまた血栓塞栓性合併症の危険性を避けるために、P.J.Keller (loc. cit.)は、エストラゲン、たとえば 17β -エストラジオールの経皮的投与、特に、前記成分を含む経皮的治療システムの使用、及びゲスターゲンによる処理の補足を推薦する。しかしながら、現在までに、組合された経口製剤のみがそのような組合された投与のために利用できた。従って、エストロゲン及びゲスターゲンを含む経皮的混合製剤、特にそのような活性成分の組合せを含む経皮的治療システムの必要性が存在する。

DE-A-3205258は、膏薬の形で治療システムを記載し、これによってエストラジオールが、経皮的吸収を高める物質、たとえばエタノールの助けにより経皮的に適用され得る。そのようなシステムの利点は、肝臓の“第一の通過(first pass)”効果が避けられ、その結果、この形の投与により、比較的多量の活性成分の代謝が生じないので、エストラジオールの低投与量にある。

今までのところ、天然及び合成のゲスターゲンの投与のために適切な経皮的治療システムは利用できない。従って、DE-A-3205258に記載のピークル、たとえばエタノールゲルを用いる場合でさえ、皮膚を通過する天然のゲスターゲン誘導体、すなわちプロゲステロンの量は、許容できるサイズの経皮的治療システムを使用する場合、適切な治療効果を達成するためには不十分である。

適切なピークルを用いる場合、合成ゲスターゲン、たとえばノルエチステロンアセテートの流れが、従来のサイズ(約5~25cm²)の経皮システムを用いる治療効果の

ために十分であり、その結果、治療効果のために必要なゲスターゲンの最少量が経皮的に適用され得ることは驚くべきことである。

この驚くべき発見により、ゲスターゲンと共に混合されるエストロゲン、たとえば 17β -エストラジオールを含む適切な経皮的治療システムを調製する本発明の基礎となる目的を達成することができる。

本発明は：

(1) 活性成分配合物の構成成分に対して不浸透性である密閉外層、

(2) 活性成分配合物の必須構成成分を含むレザバー、及び場合によっては膜、

(3) 接着層及び

(4) 前記接着層上の剥離保護層から成る、

エストロゲン及びゲスターゲンの経皮的投与のための多層の治療システムに関し、該活性成分配合物がエストロゲン誘導体及び合成ゲスターゲン誘導体、並びに経皮的吸収性を高める物質(浸透エンハンサー)を含むことを特徴とする。

エストロゲン及び合成ゲスターゲンの経皮的投与のための本発明の治療システムは、好ましくは、投与を受ける皮膚の領域と少なくとも同じ大きさの領域であり、そして処理の全期間にわたってそのシステムを堅く固定するために必要とされるものと少なくとも同じ大きさである底面を有する膏薬の形で存在する。その底面は、皮膚によって吸収されるべき活性成分配合物(活性成分及び経皮的吸収性を高めるための物質、この後“浸透エンハンサー”と称する)の活性構成成分の十分な量のために十分大きくあるべきである。理論的には、広い領域の皮膚がその膏薬を受けるために利用できるが、心良さの理由上、その膏剤の底面の最大表面積は約200cm²である。

膏薬は、いずれかの幾何学的形状のものであることができ、たとえば卵形、楕円形、円形、長方形(場合によっては円形のかどを有し)、長楕円形又は1又は2個の円形のタブを有する長方形であり得る。他の形状もまた可能である。

外層(1)は、レザバー(2)中に含まれる配合物の構成成分に対して不浸透性であるべきである材料又はその材料の組合せから成る。それは、保護層及び支持層として働く。その外層を製造するためには、高圧又は低圧ポリマー、たとえばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート又は酢酸セルロース又は酢酸ビニル/塩化ビニルのコポリマー及びそれらの組合せ、特にそれらの複合層を使用することが可能である。膏薬が適用される体の一部の形状に適合する、不浸透性で柔軟な外層が好ましい。

レザバー(2)は、外層(1)と接着層(3)との間に配置され、そして活性成分配合物の必須構成成分、たとえば活性成分及び浸透エンハンサー、又は浸透エンハンサーのみを含む。さらに、レザバーは、多孔性又は浸透

性膜の形成のためにポリマー材料を含むことができる。レザバー(2)は、たとえば皮膚と強く接触する液体、半固体又は固体の活性成分配合物を含むことができる。そのような配置はそれ自体既知であり、そしてたとえばイギリス特許第2,021,950号明細書に記載されている。外層(1)の面積は、レザバー(2)によって占められる面積よりも大きく、そして従って外層はレザバー以上に突出し、その外層(1)の突出部分は、接着層(3)を供給され、そして皮膚に接着する。剥離保護層(4)は、接着層(3)及びレザバー(2)上に位置する。レザバー(2)はまた、接着層(3)と強く接触することができる。この場合、活性成分の組合せは、レザバー(2)及び接着層(3)の両者中に存在することができる。そのような配置は、アメリカ特許第4,597,961号明細書に記載されている。外層(1)はまた、レザバー(2)によって占められる面積よりも広い面積で存在し、そして後者以上に突出する。接着層(3)は、レザバー(2)及び外層(1)の突出部分の両者を覆う。剥離保護層(4)は、接着層の上に位置する。レザバー(2)はまた、活性成分配合物又はその構成成分が均質に分散される液体ポリマー材料を含むことができる。そのようなポリマー材料は、たとえばシリコンゴム(シリコン)、たとえばシロキサン鎖中のあらゆるシリコン原子が2個の同一の又は異なったアルキル、たとえばメチル又はエチル、アリール、たとえばフェニル、アルケニル、たとえばビニル又はアリル、アルキルアリール、たとえばトリル又はキシリル、又はアラキル、たとえばベンジル基によって置換され、そしてあらゆる末端のシリコン原子が3個の前記有機性基によって置換されている線状オルガノシロキサンである。これらのシリコンの製造法は、アメリカ特許第2,541,137号、第2,723,966号、第2,863,846号、第2,890,188号、第2,927,907号、第3,002,951号及び第3,035,016号明細書に記載されている。液体ポリマー材料及び活性成分配合物の他に、レザバー(2)は、また他の液体、たとえばグリセロール又はプロピレングリコール及びまた水を含み、そしてアメリカ特許第4,291,015号明細書に記載されている開放特性を有する。レザバー(2)の内容物は、好ましくは、浸透エンハンサーを含む実際の活性成分配合物、エストロゲン及び合成ゲスターゲンの活性成分の組合せ、及び場合によってはさらにアジュバント、たとえばゲル化剤から成る。さらに、レザバー(2)は、活性成分の組合せ及び浸透エンハンサーに対して、必要とされる浸透性を有する浸透層を付与され得る。この層は、システムから皮膚への浸透エンハンサー及び場合によっては活性成分の組合せの開放速度を調節し、そしてまた、制御又は調節膜と呼ばれる。浸透性層を生成するために本発明の治療システムに使用

され得る材料は、それ自体既知である。そのような膜材料は均質であり(拡散膜)又はマクロ構造である。(多孔性膜)後者は、ポリマー材料の骨格及び連続ポイド並びにその中に分散された気孔を有するスポンジの様な構造体の形で存在することができる。開放速度を調節する膜材料は、均一構造の等方性材料又は不均一構造の異方性材料から成ることができる。そのような材料は市販されており、そしてたとえば、R.E.Kesting, Synthetic Polymer Membranes, McGraw Hill, Chapter 4 及び5, 1971, J.D.Ferry, Ultrafiltration Membranes, Chemical Review, 第18巻, 373ページ, 1984により記載されているような種々の方法で製造され得る。

5~95体積%の空隙率及び約 $1.0 \times 10^{-9} \text{ m}$ ~ $1.0 \times 10^{-4} \text{ m}$ の有効な気孔直径を有する膜材料が、特に好ましい。、より特別には、約 $5.0 \times 10^{-9} \text{ m}$ 以下の気孔直径及び分子拡散を有する膜材料が適切である。最良の結果のためには、基準は、活性成分の組合せの最適な開放速度を確保する既知の膜材料及び既知の形状により、従来技術の既知態様に従って製造されるべきである。特に、膜材料は、活性成分の組合せ及び使用される浸透エンハンサーに対して化学的に耐性であるべきである。

消耗的なものとして見なされるべきでない適切な膜材料のリストを、下記に挙げる：

ポリカーボネート、たとえばポリマー鎖中にカーボネート基を含み、そしてたとえばジヒドロキシ芳香族化合物とホスゲンとを反応せしめることによって調製され得る炭酸誘導体の線状ポリエステル(そのような材料は、商標Lexan®としてGeneral Electricから得られる)；

ポリ塩化ビニル、たとえば商標Geon® 121としてGoodrichから得られるPVC；

ポリヘキサメチレンアジブアミド型のポリアミド、又は一般名“Nylon”として知られているポリアミド(特に、適切な材料は商標Nomex®としてDuPontから売られている)；

アクリル酸コポリマー、たとえば商標名Dynel®として売られ、そしてポリ塩化ビニル約60%及びアクリロニトリル40%から成るもの、及びスチレン/アクリル酸のコポリマー及び同様のもの；

その線状鎖中にジフェニルスルホン基を有するポリスルホン(そのようなポリマーはP-1700としてUnion Carbideから売られている)；

ハロゲン化されたポリマー、たとえば商標Kynar®としてPennwaltから売られているポリビニリデンフルオリド；商標Tedlar®としてDuPontから得られるポリビニルフロリド及び商標Aclar®としてAllied Chemicalから得られるポリフルオロハロカーボン；

商標Penton®としてHerculesから売られているポリクロロエーテル、及び他の類似する熱可塑性ポリマー；

アセタールポリマー、たとえば商標Delrin®としてDuPontから売られているポリホルムアルデヒドポリマー、及

び同様のもの；

アクリル酸樹脂、たとえばポリメチルメタクリレート、
ポリ-*n*-ブチルメタクリレート及び同様のもの；
ポリエチレン及びエチレンと酢酸ビニル又はアクリレー
トとのコポリマー。

他のポリマー、たとえばポリウレタン、ポリイミド、ポリ
ベンゾイミダゾール、ポリ酢酸ビニル、芳香族及び樹
脂族ポリエーテル、セルロースエステル、たとえば三酢
酸セルロース、セルロース、Colledion®（窒素11%を
含む硝酸セルロース）、エポキシ樹脂、ポリオレフィン、
たとえばポリエチレン/ポリプロピレン、多孔性ゴム、
ポリビニルポリピロリドン、架橋されたポリビニル
アルコール、ビニルピロリドンとビニルアルコールとの
コポリマー、アメリカ特許第3,549,016号及び第3,546,1
42号明細書に記載されているような2種のイオンの会
合されたポリマーから成る高分子電解質構造体、ポリス
チレン誘導体、たとえばポリスチレンナトリウムスルホ
ネート又はポリビニルベンジルトリメチルアンモニウム
クロリド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリ
イソブチルビニルエーテル及び類似するポリマーもまた
使用され得る。前記ポリマーの基礎を形成する種々の量
のモノマーの重合により得られる他のコポリマーもまた
浸透エンハンサーの開放速度を決定する膜材料を製造
するために使用され得る。

浸透膜を用いる場合、いくつかの配置が可能である：活
性成分配合物は、外層（1）とその膜の層との間に配置
される。この配置においては、外層及びその膜は、任意
にいくつかの区画に分けられ得る容積を形成する。ある
態様においては、外層（1）及び膜の層が、縁でお互い
連結され、たとえば融着又は接着される。これらの態様
において、活性成分の組合せ及び浸透エンハンサーは、
同じレザバー中に維持される。これらの態様は、活性成
分配合物が液体又は半固体である場合、好ましい。

ドイツ公開公報第3205258号に記載されている態様に従
って、浸透エンハンサー、たとえばエタノール及び場合
によってはゲル化剤、たとえばゼラチンにより外層
（1）及びその膜によって形成される容積を満たし、そ
してその膜の反対側に活性成分配合物を適用することも
また可能である。この場合、その膜は、エンハンサーの
拡散速度のみを調節するであろう。活性成分の組合せ
は、膜と接着層（4）との間の別々の層及び任意に又は
独占的に接着層（4）中に配置され得る。

さらに、レザバー（2）はいくつかの区画に分けられ得
る。この区画への分割は、液体活性成分配合物のために
適切であり、そして平らにして保存され得ない膏薬の結
果としてキャビティ又は折り目が形成される場合、低い
点で沈降し、そして濃度が高まることを妨げる。区画へ
の分割は、レザバー層が30cm²以上の面積を占める場
合、特に好都合である。それらの区画は所望により分配
され得る。たとえば膏薬の中間点から延張する仕切のラ

ジアル配列、又は垂直又は水平の境界、又は斜めの線、
等が可能である。

特に仕切材料又はシール用シームによる区画への分割
は、熱溶接によりもたらされ得る。この方法において
は、外層（1）の材料が、膜層の材料に融着される。
皮膚科学に使用され得る接着剤は、接着層（3）のため
に適切である。適切な接着剤は、たとえばアクリル酸樹
脂又はメタクリル酸樹脂の接着配合物、たとえばアルコ
ール、たとえば*n*-ブタノール、*n*-ペンタノール、イ
ソペンタノール、2-メチルブタノール、1-メチルブ
タノール、1-メチルペンタノール、2-メチルペンタ
ノール又は3-メチルペンタノール、2-エチルブタノ
ール、イソオクタノール、*n*-デカノール又は*n*-ドデ
カノールによりエステル化されるアクリル酸又はメタク
リル酸のポリマー、又はこれらのアクリル酸又はメタク
リル酸エステルとエチレン基を含むモノマー、たとえば
アクリル酸自体、メタクリル酸、アクリルアミド、メタ
クリルアミド、*N*-アルコキシメタクリルアミド、*N*-
アルコキシメチルメタクリルアミド、*N*-tert.-ブチ
ルアミド、イタコン酸、酢酸ビニル、*N*-枝分れアルキ
ルマレイン酸アミド（ここで枝分れのアルキル基は10~
24個の炭素原子を有する）、グリセロールジアクリレー
ト又はそれらの混合物を含むモノマーとのコポリマー、
天然又は合成ゴム、たとえばスチレンブタジエン、ブチ
ルエーテル、ネオプレン、ポリイソブチレン、ポリブタ
ジエン、及びポリイソブレン、ポリ酢酸ビニル、尿素ホ
ルムアルデヒド樹脂、レソルシノールホルムアルデヒド
樹脂、セルロース誘導体、たとえばエチルセルロース、
メチルセルロース、ニトロセルロース、酢酸セルロース
ブチレート及びカルボキシメチルセルロース、及び又は
天然ガム、たとえばグアー、アラビアゴム、ペクチン、
スターチ、デキストリン、アルブミン、ゼラチン、カゼ
イン、等である。増粘剤及び安定剤もまた、前記接着剤
に添加され得る。

接着層（3）は、膜のいくらか又はすべてに適用され得
る。膜が完全に接着層（3）により被覆される場合、皮
膚への接着剤としてのその実際の機能の他に、後者は、
浸透膜として作用することができる。所望の膜特性、た
とえば浸透エンハンサーの拡散速度の調節は、接着層の
厚さ及び組成を変えることによって得られる。さらに、
接着層（3）は、エストロゲン及びゲスターゲンの活性
成分の組合せの全量、又は好ましくは一部を含むことが
できる。接着層中に含まれる活性成分の量は、特に、治
療システムによって調節される連続開放が、所望の治療
レベルで始まる前、初期サージング量を投与するために
使用され得る。

膜はまた、部分的に及び/又は不連続的に、接着層
（3）によって被覆され得る。縁での被覆は、たとえば
環状の円周被覆を可能にする。その膜はまた、たとえば
長斜方形パターンでも被覆され得る。その膜は、外側

の縁で接着材料の連続バンドにより、たとえば環状の形で、及び内表面上を不連続バンドにより、たとえば長斜方形パターンで被覆され得る。

保護層(4)は、適用する前、除かれる。それは、レザパー層(2)の構成成分に対して不透透性である材料から成る。外層(1)を製造するために使用されたものと同じ材料、及びまた金属箔、たとえば薄いアルミ箔を使用することが可能である。有機ポリマーは、適切な表面処理、たとえばシリコーン処理により、接着層(3)が剥離され得るようにされる。

本発明の経皮的治療システム、特にレザパー(2)中に含まれる活性成分配合物は、皮膚を通してエストロゲン及び合成ゲスターゲンの活性成分の組合せの流れを高める経皮的吸収性(浸透エンハンサー)を増強するアジュバント剤を含み、その結果、多量の活性成分が単位適用領域及び単位時間当りの皮膚によって吸収され得る。浸透エンハンサーは、膜システム中の浸透膜層を通して活性成分の流れをさらに促進することができる。特に、適切な浸透エンハンサーの使用は、治療レベルを維持するために単位時間当り必要とされる活性成分の投与量の皮膚を通しての投与をもたらす。適切な浸透エンハンサーは、活性成分(この吸収が高められる)が有する流れよりも皮膚を通して高い流れを有し、そして他の医薬的に許容されるアジュバントと共に混合され得る。

適切な浸透エンハンサー(流れエンハンサー)は、好ましくは4~12個の炭素原子を有する一価の、飽和又は不飽和脂肪酸、脂環式又は芳香族アルコール、たとえばn-ヘキサノール又はシクロヘキサノール、5~12個の炭素原子を有する脂肪酸、脂環式又は芳香族炭化水素、たとえばヘキサン、シクロヘキサンイソプロピルベンゼン及び同様のもの、4~10個の炭素原子を有する脂環式又は芳香族アルデヒド及びケトン、たとえばシクロヘキサノン、アセトアミド、N,N-ジ低級アルキルアセトアミド、たとえばN,N-ジメチルアセトアミド又はN,N-ジエチルアセトアミド、C₁₀~C₂₀-アルカノイルアミド、たとえばN,N-ジメチルラウロイルアミド、1-n-C₁₀~C₂₀-アルキルアゾ-シクロヘプタン-2-オネ、たとえば1-n-ドデシルアゾ-シクロヘプタン-2-オネ(Azone®, Nelson)、又はN-2-ヒドロキシエチルアセトアミド、及び既知のピークル及び/又は浸透エンハンサー、たとえば脂肪酸、脂環式及び芳香族エステル、N,N-ジ低級アルキルスルホキッド、不飽和油、ハロゲン化された又はニトロ化された脂肪酸又は脂環式炭化水素、サリチレート、ポリアルキレングリコールシリケート及びそれらの混合物である。

C₂~C₄-アルケノール、たとえばイソプロパノール又はイソブタノール及び特に、エタノールが、浸透エンハンサーとして特に好ましい。

治療効果を達成するために必要とされる治療システム中に存在する活性成分の量は、多くの因子、すなわち、そ

の中でも、最少必須投与量、膜材料(流れを決定する)及び接着層の透過性、及び膏薬が皮膚又は粘膜に固定されるであろう期間に依存する。活性成分は、1日以上の期間にわたって開放されるので、事実、膏薬中に存在する活性成分の最大量に対する上限は存在しない。活性成分の最少量は、活性成分の十分な量が一定の期間にわたって所望の開放速度を維持するために膏薬中に存在すべきである必要条件により決定される。

本発明の治療システムは、エストロゲン及び合成ゲスターゲンの活性成分の組合せを含む。

用語“エストロゲン”とは、天然の17β-エストラジオール及び半合成エストロゲン誘導体、たとえば天然のエストロゲンのエステル、たとえばエストラジオール-17-エナンテート、エストラジオール-17-バレレート、エストラジオール-3-ベンゾエート、エストラジオール-17-ウンデセノエート、エストラジオール-16,17-ジヘミスクシネート又はエストラジオール-17-シビオネート、17-アルキル化エストロゲン、たとえばエチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール-3-イソプロピルスルホネート、キネストロール、メストラノール又はメチルエストラジオール、及びエストロゲン活性を有する非ステロイド化合物、たとえばジエチルスチルベストロール、ジエンストロール、クロミフェン、クロロトリアニセン又はシクロフェニルを含んで成る。

用語“合成ゲスターゲン”とは、天然のプロゲステロン、ジドロプロゲステロン又はメドロゲステロンの誘導体、たとえば17α-ヒドロキシプロゲステロン誘導体、たとえば酢酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、ジヒドロキシプロゲステロン-16,17-アセトフェノニド又は酢酸シプロテロン、17α-ヒドロキシ-19-プロゲステロン誘導体、たとえばゲストノロンカプロエート、及び特に19-ノルテストステロン誘導体、たとえばノルエチステロン、ノルエチステロン-17-エナンテート、ノルエチステロン-17-アセテート、ノルエチノドレル、エチノジオール-3,17-ジアセテート、リネストレノール、キングスタノ-17-アセテート、ノルゲストリエノン、ノルゲストレル、レボノルゲステレル、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、アリルエストレノール又はメチルエストレノールを含んで成る。

エストロゲン及び合成ゲスターゲンの活性成分の組合せは、エストロゲン成分として、好ましくは17β-エストラジオール又はエストロゲン接合体、たとえば17β-エストラジオール及びエストラジオール-17-バレレート、及び合成ゲスターゲン成分として、好ましくはノルテストステロン誘導体、たとえばノルゲストレル又はノルエチステロン-17-アセテートを含む。

その活性成分の組合せは、特に17β-エストラジオール及びノルエチステロン-17-アセテートから成る。

本発明の治療システム中に存在する活性成分の組合せ

は、それがエストロゲン及びゲスターゲンの皮膚投与を可能にする利点を有する。この投与形は、特に経皮的及び経口投与の組合せと比較して投与の態様のその単純さのおかげで、及び肝臓の“第一の通過”効果とその回避のおかげで好都合であり、その結果、これまで習慣上存在する経口投与の場合よりも低い投与量が使用され得る。

本発明の治療システムは、たとえばおよそ0.2~20mgの17β-エストラジオール及びおよそ0.5~60mgのノルエチステロン-17-アセテートを含む。好ましい投与量形は、およそ2.0~5.0mgの17β-エストラジオール及びおよそ5.0~30mgのノルエチステロン-17-アセテートを含む。これらの量は、膏薬が数日間、経過される場合でさえ、およそ0.2mgのノルエチステロン-17-アセテート及びおよそ0.05mgの17β-エストラジオールの毎日の最少治療量の開放及び吸収を確かにするために十分である。

アジュバントは活性成分の組合せに添加され得る。適切なアジュバントは、水、等張塩化ナトリウム水溶液、水又は塩化ナトリウム溶液中、デキストロース、低分子量の脂肪酸との液体グリセリトリエステル、低級アルカノール、天然油、たとえばトウモロコシ油、ナンキンマメ油、ゴマ油、ヒマシ油又は酸化エチレン及び同様のものとのその縮合生成物、炭化水素、たとえば医薬品目の鉱物油、シリコーン、乳化剤、たとえば脂肪酸のモノグリセリド又はジグリセリド、リン脂質酸誘導体、たとえばレシチン又はセファリン、ポリアルキレングリコール、たとえばポリエチレングリコール、膨潤剤、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルポリピロリドン、等が添加され、そしてさらに分散剤又は乳化剤、たとえばレシチンが添加され得る水性相、ポリオキシエチレン及び同様のものである。さらにアジュバントは、添加剤、たとえば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤等を含む。

C₂~C₄-アルカノール、たとえばエタノールが浸透エンハンサーとして使用されるなら、ゲル化剤、たとえばゼラチン又は膨潤剤、たとえばセルロースエーテル、たとえばヒドロキシプロピルセルロースが、好ましくは活性成分配合物にアジュバントとして添加される。

本発明は、好ましくは：

- (1) 活性成分配合物の構成成分に対して不浸透性である密閉外層、
- (2) 活性成分配合物の必須構成成分を含むレザバー、及び場合によっては膜、
- (3) 接着層及び
- (4) 前記接着層上の剥離保護層から成る、

エストロゲン及びゲスターゲンの経皮的投与のための多層化された治療システムに関し、前記活性成分配合物がエストロゲン誘導体及び合成ゲスターゲン誘導体並びに経皮の吸収性を高める物質としてエタノールを含むこと

を特徴とする。

本発明は、特に：

- (1) 活性成分配合物の構成成分に対して不浸透性である密閉外層、
- (2) 活性成分配合物の必須構成成分を含むレザバー、及び場合によっては膜、
- (3) 接着層及び
- (4) 前記接着層上の剥離保護層から成る、

エストロゲン及びゲスターゲンの経皮的投与のために膏薬の形で多層化された治療システムに関し、前記活性成分配合物が17β-エストラジオール及びノルエチステロン-17-アセテート並びに経皮の吸収性を高める物質としてエタノールを含むことを特徴とする。

本発明の経皮的治療システムは、次のようにしてそれ自体既知の方法で調製される：接着層(3)が、基層(剥離保護層(4))、たとえば箔又はフィルムに適用される。活性成分レザバーの構成成分、たとえば膜層及び活性成分配合物がまた、その基層に適用され得、そして不浸透性外層が上部に配置され得る。次に、膏薬が、原型から打抜かれる。レザバーは、場合によっては、追加の接着剤により外層に結合される。レザバーはまた、膜層又は接着層に熱溶接され得る。液体充填システムにおいて、膜層は接着層(3)に適用され、そして活性成分配合物はその膜層上に配置される。

調製方法は、アメリカ特許第3,797,494号明細書、好ましくはDE-A-2604718及びDE-A-3205258及びアメリカ特許第4,031,894号及び第4,262,003号明細書又はH. Asche, Schweiz, Rundschau Med. (Praxis) 74, 第11号、257~260(1985)による出版物に記載されているが、しかし本発明のこれらの方法の使用は、これらの出版物に記載の経皮的治療システムに限定されない。DE-A-3205258に記載の好ましい経皮的治療システムは、0.3~15μg/時の量で副作用を回避しながら経皮的に活性成分の組合せを開放し、そして血漿中の活性成分含有量がおおよそ一定になるように、皮膚を通してその活性成分を供給する膏薬のようなパッチの形で治療システムである。

本発明の経皮的治療システムは、エストラジオール欠乏症、たとえばオステオポロシス、頭痛、吐気、うつ病、顔面潮紅、等、特に集合的に“更年期症候群”として関係する症状によって引き起こされるすべての状態の治療におけるエストロゲン及び合成ゲスターゲンの活性成分の組合せの投与のために適切である。

本発明の経皮的治療システムは、さらに、更年期症候群の臨床的な間欠性治療のために適切であり、ここでたとえば活性成分として17β-エストラジオールを含む経皮的治療システム、たとえばEstraderm®-TTSシステム(Ciba-Geigy)が2週間、好ましくは3週間適用され、そして、次に、17β-エストラジオール及びノルエチステロン-17-アセテートの活性成分の組合せを含む本発明の経皮的治療システムが2週間又は好ましくは1週間使用

される。次にこの治療は周期的にくり返えされる。
次の例は本発明を例示するものであって、請求の範囲を限定するものではない。

例1:

17 β -エストラジオール及び酢酸ノルエチステロンの組合された投与のための膏薬の形での経皮的治療システムを次のようにして調製する:

エストラジオール及び酢酸ノルエチステロンの95%エタノール溶液を95%エタノール1,000重量部中、ノルエチステロン-17-アセテート0.0430重量部及びエストラジオール0.0134重量部を混合することによって調製する。その溶液を、攪拌しながらヒドロキシプロピルセルロース(分子量1,000,000、Klucel®)0.0188重量部の添加によりゲル化する。

次に、接触性接着剤を、ポリイソブチレン(分子量1,200,200)、ポリイソブチレン(分子量35,000)及び経質鉱物油を1.0:1.27:2.218の重量比で混合することによって調製する。この混合物を、経質ガソリン中に溶解し、35%溶液を得、そしてこの接触性接着剤溶液のおよそ50 μ mの厚さの層を、シリコーン処理されたポリエチレンテレフタレート(分子量75 μ mの厚さの箔(開放ライナー)上に注ぎ、そして室温で乾燥せしめる。エチレンビニルアセテートコポリマー(EVA,9%酢酸ビニル)の50 μ mの厚さのフィルムの形での調節膜を、前記の得られた二層ベースの接触性接着剤層に積層する。三層から成るその得られたラミネートを15 \times 11cm²の断片に切断する。ゲル化されたエストラジオール/ノルエチステロンアセテート/エタノールの混合物の4部分(それぞれ400mg)を、規則的な間隔でそれぞれの断片のEVAコポリマー側に適用し、そして裏打ちのためには、アルミニウム被覆され得る、ポリエチレンテレフタレートの63.5 μ mの厚さのフィルム及びEVAにヒートシールされ得る被覆を、前記ゲル上に配置する。裏打ち箔を、27kg下で130℃でそれぞれの断片の外側の縁でEVAコポリマーに密封する。完成された膏薬を、4cmの直径のパンチを用いて

ラミネートから打抜く。

例2:

a) イン ビトロ試験が、前記膏薬からエストラジオール及びノルエチステロンアセテートの開放を測定するために行なわれる。このためには、Chandrasekaran, など、Am.Inst.Chem.Eng.J.,22,828(1976)の基本方法を使用する。受容体液体中におけるノルエチステロンアセテート及びエストラジオールの濃度を、クロマトグラフィー(HPLC)により測定する。

b) 結果:

ノルエチステロンアセテート:

開放速度(μ g/cm ² ・時)		開放された合計量(μ g/cm ²)
0~24時	24~48時	0~96時
2.9	3.7	182

エストラジオール:

開放速度(μ g/cm ² ・時)		開放された合計量(μ g/cm ²)
0~24時	24~48時	0~96時
0.17	0.23	12

例3:

プロゲステロン及び合成プロゲステロン誘導体の流れを、次のようにしてイン ビトロで測定する:

T.J.Franz, J.Invest.Dermatol.64,190~195(1975)の拡散細胞の供与体区画において、例1の適切なゲスターゲン又は経皮的な治療システムの飽和エタノール溶液を、供与体区画と受容体区画との間に広がる豚の皮膚(約2cm²)に直接接触させる。24時間後、受容体区画からの受容体水溶液のアリコート、適切なプロゲステロン誘導体の含有量について試験し、そしてこれから、 μ g/cm²・時での流れを計算する。

試験化合物	毎日の治療的有効投与量(μ g)		イン ビトロでの皮膚透過		システムの必要な表面積 ¹⁾ (cm ²)
	経口	経皮 ¹⁾	アルコール溶液(μ g/cm ² ・時)	例1のシステム(μ g/cm ² ・時)	
プロゲステロン	100~300	2	3.0	0.073	1140
ノルエチステロン	0.5~5	0.2	0.024		350
メドロキシプロゲステロンアセテート	2.5~10	2	0.019		4380
α -ノルゲストレル	0.07~0.15	0.05	0.028		74
ノルエチステロンアセテート	0.5~5	2	1.47	0.39	21

1) 推定値

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開 昭60-169419 (J P, A)
特開 昭61-246122 (J P, A)
特開 昭57-154122 (J P, A)
特開 昭61-36219 (J P, A)
特開 昭60-100520 (J P, A)
特開 昭60-204715 (J P, A)

(一)

(二)